

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АЦЦ Сироп 20 mg/ml перорален разтвор
ACC Syrup 20 mg/ml oral solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml перорален разтвор съдържа 20 mg ацетилцистеин (*acetylcysteine*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Бистър, слабо вискозен перорален разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За втечняване на секрета и улесняване на отхрачването в случаи на бронхит, дължащ се на настинка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ако не е предписано друго, се препоръчва следната доза за АЦЦ Сироп:

Възрастни и юноши над 14-годишна възраст

10 ml перорален разтвор 2-3 пъти дневно (съответства на 400-600 mg ацетилцистеин на ден)

Деца на възраст 6-14 години

10 ml перорален разтвор два пъти дневно (съответства на 400 mg ацетилцистеин на ден)

Деца на възраст от 2-5 години

5 ml перорален разтвор 2-3 пъти дневно (съответства на 200-300 mg ацетилцистеин на ден)

Деца на възраст под 2 години

Съществуват други лекарствени продукти с ацетилцистеин, които могат да бъдат прилагани в тази възрастова група.

10 ml перорален разтвор отговаря на половин мерителна чашка или 2 пълни спринцовки.

Начин на приложение

АЦЦ Сироп се приема след хранене.

АЦЦ Сироп може да се приема перорално със спринцовка или мерителната чашка, намираща се в опаковката.

Инструкции за дозиране със спринцовка:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2013 0291
Разрешение №	BG/MK/MP-56000
Одобрен на	09. 09. 2021



1. Отворете защитената от деца капачка на бутилката, като я натиснете надолу и я завъртите наляво.
2. Натиснете предоставената перфорирана запушалка в гърлото на бутилката. Ако не е възможно да се натисне запушалката навътре, уплътняващата капачка може да се сложи върху нея и да се завърти. Запушалката свързва спринцовката с бутилката и остава в гърлото на бутилката.
3. Натиснете здраво спринцовката в отвора на запушалката. Буталото трябва да влезе в спринцовката докрай.
4. Внимателно обърнете бутилката със спринцовката обратно, издърпайте буталото надолу до предписания брой милилитри (ml). Ако се виждат мехурчета в сиропа, натиснете буталото в спринцовката и напълнете отново бавно. Ако са предписани повече от 5 ml, спринцовката трябва да се напълни няколко пъти.
5. Изправете бутилката със спринцовката, след което издърпайте спринцовката от перфорираната запушалка.
6. Сиропът може да се приложи директно от спринцовката в устата на детето или да се постави в лъжица преди прием. Детето трябва да седи изправено, когато той/тя приема сиропа директно в устата си. Най-добре спринцовката се изпразва бавно към вътрешната част на бузата, така че детето не може да преглътне погрешно.

Дозиращата спринцовка трябва да се почисти след приема на сиропа чрез неколкостранно напълване и изпразване с чиста вода.

АЦЦ Сироп да не се приема в продължение на повече от 4-5 дни без консултация с лекар.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, метил парахидроксибензоат или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Активна пептична язва.

Тъй като все още няма достатъчно данни относно употребата при новородени, ацетилцистеин трябва да се използва при новородени и деца под 2 години само след консултация с лекар.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

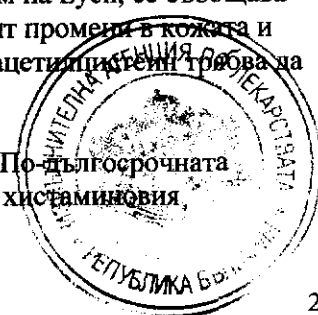
Пациентите с бронхиална астма трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Ако се появи бронхоспазм, употребата на ацетилцистеин трябва да бъде спряна незабавно и да се предприеме подходящо лечение.

Необходимо е повишено внимание при употребата на това лекарство при пациенти с анамnestични данни за язва, особено ако се приемат допълнително лекарствени продукти, за които се знае, че дразнят мукозните мембрани на гастро-интестиналния тракт.

Употребата на ацетилцистеин, особено в началото на курса, може да доведе до втечняване на бронхиалния секрет и увеличаване на количеството му. Ако пациентът е затруднен в изкашлянето и липсва достатъчно експекторация, трябва да се предприемат подходящи мерки (като дренаж или аспирация).

Появата на тежки кожни реакции, като синдром на Stevens-Johnson и синдром на Lyell, се съобщава много рядко във връзка с временна употреба на ацетилцистеин. Ако се появят промени в кожата и лигавиците, трябва веднага да се потърси медицинска помощ, а приемът на ацетилцистеин трябва да бъде прекратен (виж също т.4.8).

Изисква се повишено внимание при пациенти с хистаминова непоносимост. По-дългосрочната терапия трябва да се избягва при тези пациенти, тъй като АЦЦ Сироп засяга хистаминовия



метаболизъм и може да доведе до симптоми на непоносимост (напр. главоболие, вазомоторен ринит, сърбеж).

Деца и юноши

Муколитичите могат да доведат до блокада на респираторния тракт при деца под 2 годишна възраст, поради особеностите на дихателната им система и ограничената им способност да изкашлят мукуса. Поради това, муколитичи не трябва да се използват при деца под 2 години. (виж също т.4.3 Противопоказания)

АЦЦ Сироп съдържа натрий, бензоати и бензилов алкохол

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в 1 ml от пероралния разтвор, което означава, че по същество не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа 1,3 mg метил парахидроксibenzoат и 1,95 mg натриев бензоат в 1 ml от пероралния разтвор

Солите на бензоената киселина могат да засилят симптомите на жълтеница (пожълтяване на кожата и очите) при новородените (на възраст до 4 седмици).

Този лекарствен продукт съдържа минимални количества бензилов алкохол в състава на аромата череша. Да се има предвид, че бензиловият алкохол може да причини алергични реакции. Да не се използва за повече от една седмица при малки деца (на възраст под 3 години), освен по лекарска преценка. Да се има предвид риск от метаболитна ацидоза от кумулиране при бременност, кърмене, чернодробно или бъбречно заболяване.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинираната употреба на АЦЦ Сироп с антитусивни лекарства (вещества, облекчаващи кашлицата) може да причини опасно натрупване на секрет поради намаляване на кашличния рефлекс, следователно се изисква особено внимателна диагноза за това комбинирано лечение.

Съобщените досега случаи на инактивиране на антибиотици, дължащо се на ацетилцистеин, се отнасят изключително за *in vitro* експерименти, при които съответните вещества са смесени директно. Въпреки това, поради съображения за безопасност, пероралните антибиотици трябва да се прилагат отделно и в интервал от над 2 часа. Това не се отнася за цефиксим и лоракарбеф.

Ацетилцистеин/глицерил тринитрат

Възможно е усилване на съдоразширяващия и на антиагрегантния ефект на глицерил тринитрат (нитроглицерин) при едновременен прием с ацетилцистеин.

Ако се налага съвместна употреба на ацетилцистеин и глицерил тринитрат, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за възможна поява на хипотония, която може да е сериозна, както и да са уведомени за възможна поява на главоболие.

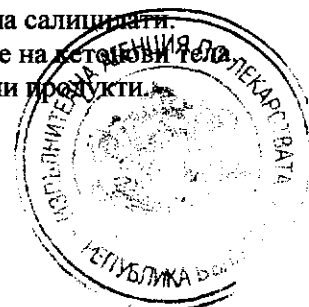
Активен въглен във високи дози (като антидот) може да понижи ефекта на ацетилцистеин.

Промени в лабораторните резултати

Ацетилцистеин може да окаже влияние върху колориметрично определяне на салицилати. При уринен тест, ацетилцистеин може да повлияе резултатите при определяне на кетонски тела. Не се препоръчва разтварянето на ацетилцистеин, заедно с други лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Няма достатъчно налични клинични данни за ацетилцистеин при експозиция на бременни жени. Експерименталните проучвания при животни не предполагат преки или косвени вредни ефекти върху бременността, развитието на ембриона/плода, раждане или постнатално развитие (вж. също точка 5.3). Ацетилцистеин трябва да се използва по време на бременност само след внимателна преценка на съотношението полза-риск.

Кърмене

Няма налична информация за екскреция в кърмата. В периода на кърмене ацетилцистеин трябва да се използва само след внимателна преценка на съотношението полза-риск.

Фертилитет

Няма данни относно ефекта на ацетилцистеин върху фертилитета при хората. В проучвания при животни не са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилитета в рамките на терапевтичните дози ацетилцистеин (виж т.5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се изискват специални предпазни мерки.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Оценката на нежеланите реакции се основава на следната информация за честотата:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на имунната система:

Нечести: реакции на свръхчувствителност

Много редки: анафилактичен шок, анафилактични/анафилктоидни реакции

Нарушения на нервната система

Нечести: главоболие

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: шум в ушите

Сърдечни нарушения

Нечести: тахикардия

Съдови нарушения

Много редки: кръвоизлив

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: диспнея, бронхоспазм

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: стоматит, коремна болка, диария, повръщане и гадене

Редки: диспепсия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: уртикария, обрив, ангиоедем, боцкане, сърбеж, екзантем



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Нечести: треска

С неизвестна честота: подуване на лицето

Изследвания

Нечести: Хипотония

В много редки случаи са докладвани тежки кожни реакции, като синдром на *Stevens-Johnson* и токсична епидермална некролиза при прием на ацетилцистеин. В повечето от докладваните случаи е бил приеман поне един лекарствен продукт, който е възможно да засили описания кожно-лигавичен ефект при съвместен прием.

Ако се развият кожни или лигавични промени е необходимо да се потърси незабавно съвет на лекар и приемът на ацетилцистеин да се преустанови.

При различни проучвания е било установено понижаване на тромбоцитната агрегация в присъствие на ацетилцистеин, но в настоящия момент не е възможно да се определи клиничното значение на този факт.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Досега не е наблюдаван случай на токсично предозиране във връзка с пероралните лекарствени форми на ацетилцистеин. Доброволците са лекувани с доза от 11,6 g ацетилцистеин дневно в продължение на 3 месеца, без да се наблюдават сериозни нежелани реакции. Пероралните дози до 500 mg ацетилцистеин/kg телесно тегло се понасят без симптоми на интоксикация.

Симптоми на интоксикация

Предозирането може да доведе до гастроинтестинални симптоми, като гадене, повръщане и диария. За новородените съществува риск от хиперсекреция.

Терапевтични мерки в случай на предозиране

Ако е необходимо, според симптомите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

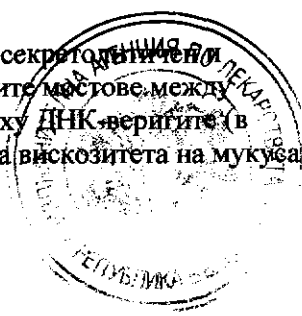
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: експекторанти, с изключение на комбинации с противокашлични средства, муколитици. АТС код: R05C B01

Муколитичен ефект

Ацетилцистеин е дериват на аминокиселината цистеин. Той притежава секретомоторен и секретолитичен ефект в респираторния тракт. Той разкъсва дисулфидните мостове между мукополизахаридните влакна и упражнява деполимеризиращ ефект върху ДНК-веригите (в мукопулентната мембрана). Посредством този механизъм се намалява вискозитетът на мукуса и помага за отделянето на бронхиалния секрет от дихателните пътища.

Антиоксидантен ефект



Другото действие на ацетилцистеин се основава на неговата реактивна сулфхидрилна (SH-) група, която взаимодейства с химични радикали и по този начин ги детоксикира.

Ацетилцистеинът както и метаболитите му имат благоприятен ефект при предпазване от свободните радикали по два начина:

Първият е като директно ги отстранява; това действие спомага да се предпазят клетките от увреждания, причинени от свободните радикали (т.е. ацетилцистеин осигурява протекция при увреждане на белодробната тъкан).

Вторият е индиректен антиоксидантен ефект и е свързан с ролята му на прекурсор на глутатиона (доставя цистеин, необходим за синтеза и нови наличности на глутатион). Глутатионът има ключова роля в предпазването на клетките от оксидативно увреждане и от токсичността на ксенобиотичните електрофили, както и в поддържането на редокс хомеостазата.

Освен това ацетилцистеин допринася за засилената синтеза на глутатион, имаща значение за детоксикацията на различни вещества или състояния, които са вредни за тялото. Това обяснява неговия ефект на антидот при интоксикация с парацетамол.

Противовъзпалителен ефект/ Подпомагане на противовъзпалителните ефекти при различни вирусни инфекции

Изчерпването на запасите от глутатион често се дължи на оксидативен стрес и възпаление.

Ацетилцистеин може да нормализира нарушения редокс статус на клетките и така да въздейства върху пътищата на сигнализация и транскрипция на редокс-чувствителните клетки. Глутатион предпазва клетките като неутрализира (т.е. редуцира) свободните кислородни радикали, които са ключови сигнални молекули, играещи важна роля в развитието на възпалителните нарушения.

Редица публикации потвърждават, че ацетилцистеин инхибира възпалителното действие на ядрения фактор κB (NF- κB) и също множество други активности на про-възпалителните цитокини, вкл. интерлевкин 8 (IL-8), IL-6 и тумор-некротизиращия фактор α (TNF- α).

Тези резултати също подкрепят благоприятния ефект на лечението с ацетилцистеин, който се наблюдава при терапията на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ).

Ефект върху бактериалния товар/ Антибактериален ефект

Ацетилцистеин се счита за не-антибиотично лекарство, което има антибактериални свойства.

Установено е, че ацетилцистеин инхибира растежа както на Грам-положителни така и на Грам-отрицателни бактерии.

В проучване е изследвано дали ацетилцистеин въздейства върху бактериалната адхезия като възможен механизъм на клиничните му ефекти. Използвани са тестови щамове с висока адхезивност на *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*, за да се проучи влиянието върху адхезията към орофарингеални епителни клетки *in vitro*. Проведени са опити за адхезивност. Ацетилцистеин показва сигнификантен инхибиращ ефект върху адхезията на *H. influenzae* по време на краткосрочна и дългосрочна инкубация.

Ефект върху бактериални биофилми

Бактериалните биофилми играят важна роля за инфекциите на горните и долните дихателни пътища, включително и при кистична фиброза и ХОББ. Към настоящия момент се счита, че формирането на биофилми участва в поне 60% от всички хронични и/или повтарящи се инфекции. В проучвания може да се демонстрира, че ацетилцистеин може да намали образуването на биофилми при различни видове бактерии. Биомасата на биофилмите намалява пропорционално на концентрацията на ацетилцистеин.

Протективен ефект

Когато се използва като профилактика при пациенти с хроничен бронхит, ХОББ и муковисцидоза, ацетилцистеин проявява протективен ефект като намалява честотата и тежестта на бактериалните екзацербации.

5.2 Фармакокинетични свойства



Абсорбция

След перорално приложение ацетилцистеин се резорбира бързо и почти напълно. Той се метаболизира в черния дроб и в чревната стена до фармакологично неактивни метаболити, цистеин и диацетилцистеин, цистин и други смесени дисулфиди.

Има проучвания, които потвърждават, че общия ацетилцистеин в депротеинизирана плазма, т.е. редуцираното лекарство и лекарството в смесените дисулфиди, е с орална бионаличност между 6 и 10%, като е по-висока при бързо-разтворимите ефервесцентни таблетки (600 mg ацетилцистеин: $C_{\max}$: 15 $\mu\text{l/l}$; $t_{\max}$: 0,67 ч.). Това показва, че ацетилцистеин се окислява бързо до цистеин преди да достигне до общото кръвообращение, като ниската наличност не може да се свързва с непълна абсорбция, а по-скоро с интензивен ефект на първо преминаване (*first-pass* метаболизъм).

Разпределение

Поради изявения ефект на първо преминаване, бионаличността на перорално приложения ацетилцистеин е само около 10 %. При хора максимални плазмени концентрации са достигнати след 1-3 часа, при което пиковата плазмена концентрация на активния метаболит цистеин е в порядъка на 2 $\mu\text{g/ml}$. Приблизително 50% от ацетилцистеин се свързва с плазмените протеини. Разпределението в белите дробове е много високо (48%).

Биотрансформация

След перорално приложение, лекарството преминава през значителен метаболизъм на първо преминаване в стената на червата и в черния дроб. Ацетилцистеин и неговите метаболити се срещат в организма в три различни форми: частично като свободни субстанции, частично като свързани с протеините посредством слаби дисулфидни мостове и частично като цистеин. Установено е, че биотрансформацията се състои предимно в деацетилиране, което се смята за главния фактор, определящ ниската перорална бионаличност (приблизително 10% от самото лекарство) на свободен ацетилцистеин в плазмата и други телесни течности като бронхоалвеоларния лаваж. Постигнатите в резултат на това повишени циркулаторни нива на глутатион при хора се смятат за протективен ефект и вероятно са резултат от стимулирания ефлукс от черния дроб и екстрахепатален глутатион.

Плазменият полуживот на ацетилцистеин е около 1 час и се определя предимно от бързата чернодробна биотрансформация. Поради това, при нарушена чернодробна функция плазменият полуживот се удължава до 8 часа.

Елиминиране

Над 1/3 от перорално приетия ацетилцистеин (38%) се екскретира под формата на неактивни метаболити (неорганични сулфати, диацетилцистеин) през бъбреците.

Фармакокинетични проучвания при *интравенозно* приложение на ацетилцистеин показват обем на разпределение от 0,47 l/kg (общо) и 0,59 l/kg (редуциран). Установен е плазмен клирънс 0,11 l/h/kg (общо) и респективно 0,84 l/h/kg (редуциран), с терминален елиминационен полуживот 1,95 ч (5,58 ч (редуциран)).

След перорално приложение редуцираният N-ацетилцистеин има терминален полуживот 6,25 часа.

Ацетилцистеин преминава през плацентата на пъхове и е открит в амниотичната течност. След 0,5, 1, 2 и 8 часа от перорално приложение на 100 mg/kg телесно тегло ацетилцистеин, концентрацията на метаболита L-цистеин в плацентата и амниотичната течност е по-висока, отколкото в плазмата на майката.

Не са провеждани проучвания при хора за преминаване на ацетилцистеин в плацентата, в майчиното мляко и за ефекти върху фетуса и кърмачето.

Няма проучвания, свързани с преминаването на ацетилцистеин през кръвно-мозъчната бариера при хора.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Острата токсичност при експерименти с животни е ниска. За лечение на предозиране вж. точка 4.9 "Предозиране".

Хронична токсичност

Проучвания при различни животински видове (плъхове, кучета) с продължителност до една година не показват патологични изменения.

Туморогенен и мутагенен потенциал

Не се очакват мутагенни ефекти на ацетилцистеин. *In vitro* тестът е отрицателен.

Не са проведени проучвания на туморогенния потенциал на ацетилцистеин.

Репродуктивна токсикология

Не са открити малформации при проучвания за ембриотоксичност при зайци и плъхове.

Проучванията за фертилност и перинатална или постнатална токсичност са отрицателни.

Ацетилцистеин преминава през плацентата при плъхове и е открит в амниотичната течност. Концентрацията на метаболита L-цистеин е повече от майчината плазмена концентрация в плацентата и плода до 8 часа след перорално приложение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Кармелоза натрий
Метил парахидроксибензоат (E 218)
Натриев бензоат (E 211)
Натриев едетат (Ph.Eur.)
Натриев хидроксид 10% разтвор
Захарин натрий
Пречистена вода
Аромат на череша

6.2 Несъвместимости

Вж. също точка 4.5 "Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие".

6.3 Срок на годност

24 месеца

Забележка относно срока на годност след отваряне

След първото отваряне на бутилката АЦЦ Сироп е стабилен в срок от 11 дни при температура под 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.



6.5 Данин за опаковката

Кафява стъклена бутилка тип III (100 ml, 200 ml) с бяла капачка от PP (защитена от фалшификация) и градуирани мерителна чашка или мерителна спринцовка (2,5 ml – 15 ml) от PP.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen, Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20130291

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ

Дата на първо разрешаване: 04.10.2013 г.
Дата на последно подновяване: 18/09/2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2021

